DECISIONE (UE) 2018/1617 DELLA COMMISSIONE

del 25 ottobre 2018

relativa a una misura adottata dalla Francia in applicazione della direttiva 93/42/CEE del Consiglio e riguardante i dispositivi medici Terrafor e Defiligne

[notificata con il numero C(2018) 6943]

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

vista la direttiva 93/42/CEE del Consiglio, del 14 giugno 1993, concernente i dispositivi medici ([1]), in particolare l'articolo 8, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

1. **PROCEDIMENTO**

(1) Il 16 agosto 2016 le autorità francesi hanno adottato una decisione fondata su alcune disposizioni nazionali che recepiscono la direttiva 93/42/CEE (di seguito «la direttiva 93/42/CEE» o «la direttiva»), e riguardante due dispositivi medici aventi la stessa composizione, la stessa via di somministrazione e le stesse finalità, commercializzati con i nomi di «Terrafor» o «Defiligne» (di seguito «il dispositivo») e fabbricati dal *Laboratoire Claytone-Terrafor* (di seguito «il fabbricante»).

(2) Il dispositivo in questione si presenta sotto forma di capsule somministrate per via orale e destinate, secondo il foglio illustrativo, a prevenire i disturbi digestivi, ad attenuare i fastidi della digestione, a ripristinare il benessere digestivo e a ridurre il perimetro addominale. La sostanza utilizzata per la fabbricazione del dispositivo è l'*Octalite*, un complesso minerale di origine naturale (argilla).

(3) Secondo la decisione delle autorità francesi, visti i requisiti essenziali stabiliti dalla direttiva e tenuto conto della presenza di piombo nel dispositivo, quest'ultimo può presentare un rischio per la salute degli utilizzatori. Nella decisione si legge pertanto che la fabbricazione, l'immissione in commercio, la distribuzione, l'esportazione e l'uso dei dispositivi medici Terrafor e Defiligne […] sono sospesi fino a quando i prodotti non saranno resi conformi alle pertinenti disposizioni legislative e regolamentari; inoltre il *Laboratoire Claytone-Terrafor* è tenuto a procedere al ritiro dei dispositivi medici Terrafor e Defiligne presso tutti i distributori interessati.

(4) Con lettera del 4 ottobre 2016 le autorità francesi hanno comunicato alla Commissione la loro decisione del 16 agosto 2016 nel quadro della direttiva 93/42/CEE.

(5) Nell'ambito delle consultazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 2, della direttiva 93/42/CEE, con messaggio elettronico del 26 ottobre 2016 i servizi della Commissione hanno invitato il fabbricante a far conoscere la propria posizione in merito alla decisione delle autorità francesi.

(6) Con lettera del 30 novembre 2016 il fabbricante ha comunicato ai servizi della Commissione un memorandum in cui illustra i motivi per cui contesta la decisione delle autorità francesi.

(7) Il 19 dicembre 2016, su richiesta del fabbricante, si è tenuta una riunione tra quest'ultimo e i servizi della Commissione.

(8) Durante il 2017 il fabbricante e i servizi della Commissione hanno scambiato numerosi messaggi di posta elettronica; in particolare i servizi della Commissione hanno più volte invitato il fabbricante a contattare le autorità francesi per stabilire quali fossero gli elementi necessari a far revocare la decisione delle suddette autorità.

(9) Con messaggio di posta elettronica del 20 marzo 2017, il fabbricante ha comunicato alla Commissione una relazione del laboratorio NAMSA ([2]) che dimostra, secondo il fabbricante, l'innocuità del dispositivo. I servizi della Commissione hanno ripetutamente esortato il fabbricante a trasmettere questo documento alle autorità francesi, cosa che il fabbricante ha fatto diversi mesi dopo, nell'agosto 2017. Contestualmente i servizi della Commissione hanno scambiato alcuni messaggi di posta elettronica con le autorità francesi per ottenere informazioni complementari.

([1]) GU L 169 del 12.7.1993, pag. 1.
([2]) La relazione in questione è intitolata «Addendum to risk assessment N° 164726 from 17 February 2017».

(10) Nel luglio 2017 il fabbricante ha presentato al Mediatore europeo una denuncia in merito al ritardo della Commissione nel prendere una decisione. Il 5 aprile 2018 il Mediatore ha deciso di archiviare il caso concludendo che non c'era stata cattiva amministrazione, da parte della Commissione, nella gestione di questo fascicolo.

(11) Con messaggio di posta elettronica del 20 novembre 2017, le autorità belghe hanno comunicato alla Commissione la loro decisione, datata 28 ottobre 2016, di vietare l'immissione in commercio, la messa in servizio, la distribuzione e l'importazione del dispositivo medico Terrafor e di imporre il ritiro del suddetto dispositivo dal mercato.

(12) Il 7 febbraio 2018, su richiesta del fabbricante, si è tenuta una riunione tra quest'ultimo, le autorità francesi, le autorità belghe, il laboratorio NAMSA e i servizi della Commissione.

(13) Nel marzo 2018 i servizi della Commissione hanno rivolto per iscritto ulteriori domande al fabbricante, al suo organismo notificato (*TÜV Rheinland LGA Products GmbH*), alle autorità belghe e a quelle francesi, i quali hanno fornito le loro risposte tra i mesi di marzo e aprile 2018.

2. **VALUTAZIONE DEL CARATTERE GIUSTIFICATO DELLA MISURA**

(14) La direttiva 93/42/CEE stabilisce un sistema in base al quale i dispositivi medici devono soddisfare i pertinenti requisiti essenziali prescritti nell'allegato I della direttiva (articolo 3, primo comma). Per dimostrare il rispetto di tali requisiti essenziali il fabbricante deve, ai fini dell'apposizione della marcatura CE sui dispositivi, seguire una delle procedure di valutazione della conformità previste dalla direttiva (articolo 11 e articolo 17, paragrafo 1). I dispositivi recanti la marcatura CE, che dimostra che essi hanno formato oggetto del procedimento di valutazione della conformità, possono circolare liberamente all'interno dell'Unione (articolo 4, paragrafo 1).

(15) Tuttavia, conformemente all'articolo 8 (clausola di salvaguardia) della direttiva 93/42/CEE, «[q]ualsiasi Stato membro, qualora constati che un dispositivo […] installato ed utilizzato correttamente secondo la sua destinazione e oggetto di manutenzione regolare, può compromettere la salute e/o la sicurezza dei pazienti, degli utilizzatori o eventualmente di terzi, prende le misure provvisorie necessarie per ritirare tale dispositivo dal mercato, vietarne o ridurne l'immissione in commercio o la messa in servizio. Lo Stato membro comunica immediatamente tali misure alla Commissione, indicando i motivi della sua decisione […]» (articolo 8, paragrafo 1). La Commissione deve allora stabilire se le misure siano giustificate o meno (articolo 8, paragrafo 2). Spetta quindi agli Stati membri valutare se un prodotto rischi di compromettere la salute o la sicurezza delle persone e, in caso affermativo, adottare le necessarie misure. L'esercizio di tale facoltà può implicare, da parte delle autorità nazionali competenti, valutazioni complesse di ordine tecnico o scientifico. Spetta alla Commissione controllare il carattere giustificato di tali misure, in particolare assicurandosi della fondatezza delle ragioni di diritto e di fatto che ne hanno motivato l'adozione. In tale contesto alla Commissione viene riconosciuto un ampio potere discrezionale ([1]).

(16) Nella fattispecie, nella decisione e nella nota comunicate il 4 ottobre 2016, secondo le autorità francesi i dispositivi in questione possono presentare un rischio per la salute e non rispettano i requisiti essenziali. Orbene, l'esistenza di un rischio per la salute e/o la sicurezza delle persone, derivante in particolare dal mancato rispetto dei requisiti essenziali di cui all'allegato I della direttiva 93/42/CEE, implica l'avvio della procedura della clausola di salvaguardia a titolo dell'articolo 8, paragrafo 1, di tale direttiva ([2]). La procedura della clausola di salvaguardia è pertanto applicabile nel caso di specie e spetta quindi alla Commissione stabilire se la misura adottata dalle autorità francesi sia giustificata o meno.

(17) La decisione delle autorità francesi prevede che la fabbricazione, l'immissione in commercio, la distribuzione, l'esportazione e l'uso del dispositivo siano sospesi e che il prodotto sia ritirato presso tutti i distributori interessati. Nella misura in cui la direttiva 93/42/CEE prevede sostanzialmente che i dispositivi medici possano essere immessi in commercio e/o messi in servizio unicamente qualora rispondano alle condizioni prescritte dalla direttiva (articolo 2) e che gli Stati membri non possano impedire l'immissione in commercio e la messa in servizio dei dispositivi i quali, ai fini della dimostrazione del rispetto dei requisiti, hanno formato oggetto del procedimento di valutazione della loro conformità in forza della direttiva (articolo 4), e dal momento che

([1]) Cfr. in particolare, in merito alla clausola di salvaguardia della direttiva 2006/42/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 maggio 2006, relativa alle macchine e che modifica la direttiva 95/16/CE (GU L 157 del 9.6.2006, pag. 24), la sentenza del Tribunale del 15 luglio 2015, *CSF*/Commissione, T-337/13, ECLI:EU:T:2015:502, punti 46, 79 e 80.

([2]) Cfr. la sentenza della Corte del 22 aprile 2015, *Klein*/Commissione, C-120/14 P, ECLI:EU:C:2015:252, punto 71.

l'articolo 8 della direttiva impone allo Stato membro interessato, in presenza di un rischio per la salute o la sicurezza, di adottare le misure necessarie «per ritirare tale dispositivo dal mercato, vietarne o ridurne l'immissione in commercio o la messa in servizio» e impone alla Commissione di controllare se tali misure siano giustificate o meno, la presente decisione della Commissione riguarda la misura adottata dalle autorità francesi in quanto quest'ultima limita la presenza sul mercato del dispositivo in questione.

(18) Dalla decisione comunicata dalle autorità francesi e dalle consultazioni con le parti interessate emerge che ad essere messi in discussione sono il rispetto dei requisiti essenziali della direttiva relativi al rapporto rischi/benefici e alla minimizzazione dei rischi e la corretta applicazione delle norme.

2.1. **Mancato rispetto dei requisiti essenziali**

2.1.1. *Requisiti essenziali relativi al rapporto rischi/benefici*

(19) L'allegato I, punto 1, della direttiva 93/42/CEE dispone che: «I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo che la loro utilizzazione, se avviene alle condizioni e per gli usi previsti, non comprometta lo stato clinico o la sicurezza dei pazienti, né la sicurezza e la salute degli utilizzatori ed eventualmente di terzi, fermo restando che gli eventuali rischi associati all'uso previsto debbono essere di livello accettabile in rapporto ai benefici apportati al paziente e compatibili con un elevato livello di protezione della salute e della sicurezza […].» L'allegato I, punto 6, della direttiva dispone che: «Qualsiasi effetto collaterale o comunque negativo deve costituire un rischio accettabile rispetto alle prestazioni previste.»

(20) Per quanto riguarda i rischi, è innanzitutto opportuno precisare che il rischio generato dall'ingestione di piombo è ampiamente documentato, in particolare nelle pubblicazioni citate nella *«Guideline for elemental impurities – Q3D»* redatta dal consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH) ([1]), nel *«Report on Carcinogens, fourteenth edition»* del Dipartimento della salute e dei servizi umani degli Stati Uniti, nella *«Scientific opinion on lead in food»* dell'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e nelle pubblicazioni citate dal regolamento (CE) n. 1881/2006 della Commissione ([2]). Di fatto, nel caso di specie, il dispositivo contiene piombo ed è destinato a essere ingerito.

(21) Occorre inoltre osservare che la popolazione è esposta al piombo in vario modo (aria, acqua, alimenti) e che ogni ulteriore esposizione, come quella determinata dall'uso del dispositivo, aumenta il rischio connesso all'esposizione al piombo.

(22) Tra l'altro le autorità francesi fanno riferimento alla *«Guideline for elemental impurities – Q3D»* (di seguito «orientamenti ICH Q3D»), redatta dal consiglio internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH), adottata dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nel dicembre 2014 e da questa applicata, dal giugno 2016, alle nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e, dal dicembre 2017, alle autorizzazioni già esistenti all'immissione in commercio di medicinali. Questi orientamenti hanno per oggetto le impurezze elementari contenute nei medicinali, ovvero elementi che non apportano benefici terapeutici al paziente, tanto che il loro livello deve rimanere entro limiti accettabili. Essi definiscono, per gli elementi che destano preoccupazioni tossicologiche, un livello di esposizione quotidiana consentita. Per quanto riguarda il piombo, gli orientamenti specificano che l'esposizione a quest'elemento può avere effetti a livello neurologico, riproduttivo, immunitario, cardiovascolare e renale e fissano l'esposizione quotidiana consentita a 5 µg al giorno, indipendentemente dalla via di somministrazione.

(23) Le analisi cui si riferiscono le autorità francesi evidenziano un tasso di piombo nel dispositivo compreso tra 16 e 22,9 µg/g. Un trattamento a base di 6 capsule da 335 mg/giorno (ovvero 2 g/giorno), come previsto nel foglio illustrativo del dispositivo, corrisponde a un quantitativo di piombo ingerito variabile tra 32 e 46 µg al giorno, ovvero diverse volte superiore alla soglia di riferimento di 5 µg al giorno.

(24) In merito al ricorso agli orientamenti ICH Q3D, è opportuno osservare che, pur essendo formalmente applicati ai medicinali, tali orientamenti riguardano la presenza di elementi (piombo compreso) che non apportano benefici terapeutici (impurezze elementari) e che destano preoccupazioni tossicologiche in prodotti somministrati tra l'altro per via orale. Essi possono pertanto essere ritenuti rilevanti ai fini della valutazione del rischio legato all'uso di un dispositivo medico contenente piombo allo stato di impurezza e somministrato per via orale.

([1]) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, «Toxicological profile for lead», 2007; National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, «Monograph on health effects of low-level lead», 2012.

([2]) Regolamento (CE) n. 1881/2006 della Commissione, del 19 dicembre 2006, che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari (GU L 364 del 20.12.2006, pag. 5).

(25) È infine opportuno osservare che il fabbricante non contesta la presenza di piombo nel dispositivo, così come non contesta il rilascio di piombo da parte del dispositivo, pur considerando di lieve entità il quantitativo rilasciato. Tra l'altro il fabbricante fa notare che i rischi evidenziati dalle relazioni citate dalle autorità francesi - ovvero effetti cardiovascolari, neurologici e nefrotossici del piombo sull'uomo - sono stati presi in considerazione mediante le indicazioni contenute nel foglio illustrativo del dispositivo e che il requisito essenziale di cui all'allegato I, punto 1, della direttiva risulta pertanto rispettato; il fabbricante riconosce dunque che l'uso del dispositivo presenta dei rischi, pur considerandoli di livello accettabile. Anche una relazione del laboratorio NAMSA citata dal fabbricante riconosce l'esistenza di un rischio connesso alla presenza di piombo nel dispositivo, pur considerando ridotto tale rischio.

(26) Da tali elementi emerge che l'uso del dispositivo comporta un rischio per la salute o la sicurezza dei pazienti e che spetta al fabbricante mantenerlo entro limiti accettabili rispetto ai benefici apportati dal dispositivo stesso.

(27) Per quanto riguarda i benefici, secondo il foglio illustrativo il dispositivo è destinato a prevenire i disturbi digestivi, ad attenuare i fastidi della digestione, a ripristinare il benessere digestivo e a ridurre il perimetro addominale. È opportuno ricordare che, conformemente all'articolo 1, paragrafo 2, della direttiva, un dispositivo medico presuppone una finalità medica. Nella fattispecie, delle quattro affermazioni del foglio illustrativo solo quella relativa a «prevenire i disturbi digestivi» può essere eventualmente considerata di carattere medico. In assenza di precisazioni nel foglio illustrativo o nella documentazione tecnica e considerate le altre affermazioni e la promozione pubblicitaria del dispositivo incentrata sul raggiungimento di un «ventre piatto», è lecito ritenere che i disturbi digestivi in questione siano irrilevanti. In sintesi, il beneficio medico del dispositivo è limitato.

(28) Alla luce di questi elementi, le autorità francesi potevano ritenere che il dispositivo non rispettasse i requisiti essenziali della direttiva in termini di rapporto rischi/benefici.

(29) Tale conclusione trova conferma nel mancato rispetto del requisito essenziale relativo alla valutazione clinica. All'allegato I, punto 6 *bis*, della direttiva 93/42/CEE si legge che: «La dimostrazione della conformità con i requisiti essenziali deve comprendere una valutazione clinica a norma dell'allegato X». L'allegato X (valutazione clinica), punto 1.1, della direttiva precisa in particolare che: «La conferma del rispetto dei requisiti relativi alle caratteristiche e alle prestazioni specificate ai punti 1 e 3 dell'allegato I in condizioni normali di utilizzazione del dispositivo, nonché la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici di cui al punto 6 dell'allegato I devono basarsi, in linea di principio, su dati clinici».

(30) Nella fattispecie, come precedentemente indicato, per quanto riguarda i benefici il dispositivo è destinato «a prevenire i disturbi digestivi, ad attenuare i fastidi della digestione, a ripristinare il benessere digestivo e a ridurre il perimetro addominale». Orbene, nelle conclusioni della relazione di valutazione clinica effettuata dal laboratorio NAMSA su richiesta del fabbricante ([1]), e basata sull'insieme dei dati disponibili, si specifica che sono state studiate tre affermazioni cliniche («attenua i fastidi della digestione, aiuta a ridurre il girovita, consente un rapido miglioramento del benessere digestivo») e che solo le due affermazioni relative all'attenuazione dei fastidi della digestione e alla riduzione del girovita sono considerate corroborate da dati clinici. La quarta affermazione, relativa alla prevenzione dei disturbi digestivi, non è menzionata nelle conclusioni di questa relazione di valutazione clinica. Il fabbricante non ha pertanto comunicato dati clinici comprovanti l'esistenza di tutti gli effetti benefici dichiarati, in particolare l'esistenza di un effetto benefico in termini di prevenzione dei disturbi digestivi. Ne consegue che la valutazione dei dati clinici non conferma che il dispositivo in questione rispetti il requisito essenziale riguardante il rapporto rischi/benefici.

(31) Alla luce di questi elementi, era possibile ritenere che il dispositivo non rispettasse il requisito essenziale relativo alla valutazione clinica in relazione al requisito essenziale del rapporto rischi/benefici.

2.1.2. *Requisiti essenziali relativi alla minimizzazione dei rischi*

(32) L'allegato I, punto 7.2, della direttiva 93/42/CEE dispone che: «I dispositivi devono essere progettati, fabbricati e condizionati in modo tale da minimizzare i rischi che presentano i contaminanti e i residui per il personale incaricato del trasporto, della conservazione e dell'utilizzazione, nonché per i pazienti, in funzione della destinazione del prodotto. Occorre prestare un'attenzione particolare ai tessuti esposti e alla durata e alla frequenza dell'esposizione». L'allegato I, punto 7.5, della direttiva dispone che: «I dispositivi devono essere progettati e fabbricati in modo tale da ridurre al minimo il rischio posto dalla fuoriuscita di sostanze dal dispositivo. Un'attenzione particolare è riservata alle sostanze cancerogene, mutagene o tossiche per la

([1]) La relazione in questione è intitolata «Project 164726 — Clinical evaluation report — Ventre plat devices — Version: V2 final May 24, 2016».

riproduzione, in conformità dell'allegato I della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose […]». L'allegato I della direttiva 67/548/CEE del Consiglio ([1]) è diventato l'allegato VI, parte 3, del regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio ([2]).

(33) Dagli elementi di cui sopra emerge che l'uso del dispositivo comporta un rischio per la salute o la sicurezza dei pazienti (considerando 20-26) e che spetta al fabbricante ridurre al minimo tale rischio. Nell'allegato VI, parte 3, del regolamento (CE) n. 1272/2008 il piombo è inoltre considerato una sostanza tossica per la riproduzione; è altresì considerato «*substance of very high concern*» (ovvero «sostanza estremamente preoccupante») dall'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) ([3]), il che spiega perché sia oggetto di particolare attenzione.

(34) I suddetti requisiti essenziali possono indurre il fabbricante di un dispositivo medico a scegliere i lotti di materia prima che presentano i minori rischi possibili in termini di sostanze tossiche in essi contenuti; questo implica che il fabbricante verifichi la concentrazione di una sostanza nociva nei lotti di materia prima e selezioni quelli che presentano la concentrazione compatibile con lo stato dell'arte. Nella fattispecie, la materia prima che rientra nella composizione del dispositivo, ovvero l'argilla, contiene sostanze nocive, in particolare piombo, in concentrazioni variabili, trattandosi di una materia prima di origine naturale. Sia le autorità francesi che quelle belghe hanno evidenziato una notevole variabilità del contenuto di piombo presente nei vari lotti di capsule del dispositivo. Il fabbricante aveva la possibilità di verificare il contenuto di piombo presente nei vari lotti d'argilla prima di procedere alla fabbricazione e selezionare solo i lotti con un ridotto contenuto di piombo tale da garantire che le capsule prodotte con quella materia prima avessero una concentrazione inferiore alla soglia stabilita dagli orientamenti ICH Q3D. Orbene, secondo il contratto tra il fabbricante e il suo fornitore, i lotti di materia prima erano sottoposti a prova in riferimento alla loro concentrazione di piombo e il fabbricante accettava i lotti che presentavano una concentrazione di piombo non superiore a 15 ppm. Il tasso di 15 ppm equivale a 15 µg/g. Considerando che un trattamento giornaliero di 6 capsule corrisponde a 2 g, il quantitativo di piombo ingerito dai pazienti poteva arrivare fino a 30 µg al giorno, ovvero ben superiore alla soglia di 5 µg al giorno. Questo significa che il fabbricante non ha ridotto il più possibile il rischio legato alla presenza di piombo nel dispositivo selezionando i lotti di materia prima che avrebbero permesso di fabbricare un dispositivo con un tasso di piombo inferiore alla soglia stabilita dagli orientamenti ICH Q3D.

(35) I suddetti requisiti essenziali possono altresì indurre il fabbricante di un dispositivo a scegliere, tra varie materie prime, quella che presenta i minori rischi possibili in relazione alle sostanze tossiche contenute. Il punto 7.1 dell'allegato I della direttiva stabilisce infatti che «[s]i dovrà considerare con particolare attenzione […] la scelta dei materiali utilizzati, in particolare da un punto di vista della tossicità […]». Nella fattispecie, altre materie prime come il carbone attivo, il simeticone o il dimeticone presentano proprietà simili a quelle dell'argilla e potrebbero permettere il raggiungimento della stessa finalità medica dichiarata dal fabbricante per il suo dispositivo, ovvero «prevenire i disturbi digestivi». Queste altre materie prime sono considerate prive di piombo e non sono quindi tali da provocare i rischi che comporta il dispositivo in questione. Eppure il fabbricante non ha cercato una materia prima alternativa che non presentasse contaminazione da sostanze tossiche (cfr. il suo messaggio di posta elettronica del 30 marzo 2018). Questo significa che il fabbricante non ha cercato, con questo mezzo, di ridurre il più possibile il rischio legato alla presenza di piombo nel dispositivo.

(36) Alla luce di questi elementi, le autorità francesi potevano ritenere che il dispositivo non rispettasse i requisiti essenziali della direttiva in termini di minimizzazione dei rischi.

2.1.3. *Obiezioni sollevate dal fabbricante in merito al mancato rispetto dei requisiti essenziali*

(37) Il fabbricante mette in discussione il ricorso agli orientamenti ICH Q3D. In particolare fa notare che gli orientamenti sono inapplicabili *ratione materiae*, in quanto si riferiscono ai medicinali, e *ratione temporis*, in quanto si applicano da giugno 2016 alle nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e, da dicembre 2017, alle autorizzazioni già esistenti all'immissione in commercio di medicinali: la loro applicazione è quindi contraria ai principi di legalità e di certezza del diritto.

(38) Tuttavia il ricorso agli orientamenti ICH Q3D rientra nell'ambito dell'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva, che impone a uno Stato membro di adottare determinate misure provvisorie qualora constati che un dispositivo medico presenta un rischio per la salute e/o la sicurezza, e che non limita gli elementi sui quali lo Stato membro può basarsi per dimostrare l'esistenza di tale rischio. Tra l'altro, per i motivi precedentemente illustrati (considerando 24), pur essendo formalmente applicabili ai medicinali, gli orientamenti sono rilevanti ai fini della constatazione del rischio legato alla presenza di piombo in un dispositivo medico che presenta una situazione simile a quella di un medicinale. Ne consegue che il ricorso agli orientamenti è nel contempo giuridicamente fondato e prevedibile.

([1]) GU 196 del 16.8.1967, pag. 1.
([2]) Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1).
([3]) https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.028.273

(39) Il fabbricante mette in discussione il metodo utilizzato per la valutazione del rischio. Fa notare in particolare che questo metodo, che si fonda sul quantitativo di piombo contenuto nel dispositivo, non è rilevante ai fini della valutazione del rispetto dei requisiti essenziali riferiti alle sostanze che fuoriescono da un dispositivo e che il metodo in questione non si addice a un dispositivo a base di argilla che non rilascia elementi propri.

(40) Tuttavia, nelle circostanze di specie, in assenza di studi in vivo che consentano di valutare il quantitativo di piombo effettivamente rilasciato dal dispositivo, il metodo basato sulla quantità di sostanza tossica contenuta nel dispositivo permette di stabilire il quantitativo che può essere rilasciato nell'organismo e quindi di valutare il rischio derivante dalle sostanze fuoriuscite dal dispositivo. È inoltre opportuno sottolineare, da un lato, che l'esistenza di una certa fuoriuscita di piombo dal dispositivo non viene contestata (essa risulta in particolare da prove condotte dal fabbricante stesso) e, dall'altro, che se l'entità di tale fuoriuscita è ritenuta di lieve entità dal fabbricante, il metodo da questi impiegato per giungere a tale conclusione è contestabile (cfr. infra, considerando 47 e seguenti).

(41) Il fabbricante fa notare che, anche in caso di ricorso agli orientamenti ICH Q3D, il quantitativo di piombo fuoriuscito (che, nella lettera del 30 novembre 2016, stima a 3,126 µg/giorno e che il laboratorio NAMSA, nella sua relazione del febbraio 2017, stima a 3,96 µg/giorno) sarebbe inferiore alla soglia indicata negli orientamenti ICH Q3D (ovvero 5 µg al giorno).

(42) Tuttavia il metodo impiegato dal fabbricante per stabilire il quantitativo di piombo fuoriuscito dal dispositivo è contestabile (cfr. infra, considerando 47 e seguenti) e non consente quindi di affermare che la quantità stabilita con questo metodo sia bassa a tal punto da non presentare alcun rischio, prendendo in considerazione gli orientamenti ICH Q3D e altri documenti di riferimento.

(43) Il fabbricante fa notare che i rischi (cardiovascolari, neurologici e nefrotossici) evidenziati dalle autorità francesi sono stati presi in considerazione mediante le indicazioni contenute nel foglio illustrativo del dispositivo e che quest'ultimo è pertanto conforme al requisito essenziale dell'allegato I, punto 1, della direttiva. Il fabbricante fa altresì osservare che un'eccessiva esposizione al piombo può essere evitata tramite alcune misure del fabbricante, quali le indicazioni nel foglio illustrativo, e che una misura delle autorità che, tra le altre cose, vieti l'immissione in commercio del dispositivo e ne imponga il ritiro dal mercato è contraria al principio di proporzionalità.

(44) Tuttavia le indicazioni aggiunte dal fabbricante nel foglio illustrativo, che limitano l'uso del dispositivo in alcuni pazienti (bambini, donne incinte e persone affette da malattie renali), non permettono di eliminare il rischio di intossicazione da piombo che interessa l'intera popolazione. Uno studio in vivo in grado di evidenziare che il quantitativo di piombo effettivamente rilasciato dal dispositivo è inferiore alla soglia stabilita dagli orientamenti contribuirebbe ad escludere il rischio di un'eccessiva esposizione al piombo.

(45) L'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva 93/42/CEE tiene conto del principio di proporzionalità stabilendo che la constatazione di un rischio per la salute e/o la sicurezza delle persone impone l'adozione di misure provvisorie e necessarie per ritirare tale dispositivo dal mercato oppure per vietarne o ridurne l'immissione in commercio. Ne consegue, nel caso di specie, che se le autorità francesi evidenziano un simile rischio, una misura che consista nell'imporre la sospensione dell'immissione in commercio del dispositivo e il suo ritiro presso i distributori fino a quando il dispositivo non sia reso conforme alla normativa è una misura conforme sia all'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva sia al principio di proporzionalità.

(46) Alla luce di questi elementi, le obiezioni sollevate dal fabbricante non sono tali da mettere in discussione la constatazione espressa dalle autorità francesi in ordine al mancato rispetto da parte del dispositivo di alcuni requisiti essenziali della direttiva.

2.2. **Scorretta applicazione delle norme**

(47) Dall'articolo 8, paragrafo 1, della direttiva 93/42/CEE emerge che il rischio che impone agli Stati membri di adottare delle misure può derivare in particolare da una scorretta applicazione delle norme di cui all'articolo 5 della direttiva di cui sia prevista l'applicazione.

(48) Il fabbricante fa notare che il dispositivo è stato valutato e ritenuto conforme a talune norme armonizzate relative alla valutazione biologica dei dispositivi medici (in particolare le norme EN ISO 10993-1 2009/AC:2010, EN ISO 10993-12 2012, EN ISO 10993-17 2009 e EN ISO 10993-18 2009) che corrispondono ad alcuni requisiti essenziali della direttiva e il cui riferimento è stato pubblicato nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*, in modo tale da presumere che il dispositivo sia conforme ai requisiti essenziali in questione.

(49) Queste norme relative alla valutazione biologica dei dispositivi medici prevedono in particolare che il metodo utilizzato debba riprodurre le effettive condizioni d'uso del dispositivo medico e che possa essere necessario condurre altre prove rispetto a quelle descritte nelle norme, come illustrato dalle disposizioni di seguito riportate.

— Norma EN ISO 10993-1 2010: valutazione biologica dei dispositivi medici - valutazione e prove all'interno di un processo di gestione del rischio

L'introduzione della norma specifica in particolare che questo approccio combina il riesame e la valutazione dei dati esistenti da tutte le fonti con, se necessario, la scelta e l'applicazione di altre prove, che consentano una valutazione completa della risposte biologiche ad ogni dispositivo medico, relative alla sua sicurezza d'impiego; che le prove biologiche sono basate, tra l'altro, su metodi di prova in vitro e in vivo e su modelli animali; che la norma ISO 10993 non è destinata a fornire una serie rigida di metodi di prova e di criteri «passa/non passa»; che deve essere utilizzata tenendo in considerazione i fattori pertinenti al dispositivo, il suo utilizzo previsto e le attuali conoscenze sul dispositivo medico fornite dalla letteratura scientifica e dall'esperienza clinica precedente.

Il punto 4.4 della norma precisa in particolare che la scelta delle prove e dei dati richiesti nella valutazione biologica e la loro interpretazione devono tenere conto della composizione chimica dei materiali, ivi comprese le condizioni di esposizione e la natura, il grado, la frequenza e la durata dell'esposizione con il corpo del dispositivo medico o dei suoi costituenti, consentendo la categorizzazione dei dispositivi per facilitare la selezione delle prove appropriate […]. Il rigore necessario nella valutazione biologica è determinato principalmente da natura, grado, durata e frequenza dell'esposizione e dai pericoli identificati per il materiale.

Il punto 6.1 della norma precisa in particolare che i risultati della valutazione dei rischi possono portare alla conclusione che sia necessaria un'ulteriore caratterizzazione dei materiali, per esempio laddove il margine di sicurezza non sia considerato adeguato nel caso in cui l'intero quantitativo di una particolare sostanza chimica fosse rilasciato. In questi casi, possono essere utilizzate prove di estrazione appropriate, che simulano l'esposizione chimica, per valutare il grado di esposizione clinica al costituente chimico.

Al punto 6.2.2 della norma relativo alla descrizione delle prove si legge in particolare che è indispensabile per le prove che ogni dispositivo sia considerato per le proprie qualità. Possono rivelarsi necessarie prove aggiuntive non indicate nel prospetto [dell'appendice A] (punto 6.2.2.1); devono essere richieste prove in vivo per valutare la biodegradazione di un materiale (punto 6.2.2.13); devono essere considerati studi di tossicocinetica nel caso in cui […] durante l'impiego clinico di un dispositivo medico è verosimile o noto che da esso siano rilasciati quantitativi sostanziali di prodotti di degradazione potenzialmente tossici o reattivi e di agenti rilasciabili (punto 6.2.2.14).

L'appendice A (informativa) della norma, che contiene un prospetto che descrive le prove di valutazione biologica da considerare in base alla natura e alla durata del contatto con il corpo umano, non copre espressamente i dispositivi medici in forma ingeribile. Vi si legge che la tabella A.1 fornisce uno schema di riferimento per lo sviluppo di un programma di valutazione e non costituisce una lista di controllo e che, in aggiunta allo schema di riferimento fornito nella tabella A.1, si dovrebbe considerare quanto segue [ovvero le prove da realizzare] in base ad una valutazione del rischio […].

— Norma EN ISO 10993-12 2012: valutazione biologica dei dispositivi medici - preparazione dei campioni e materiali di riferimento

Il punto 10.3.2 della norma, che riguarda le condizioni e i metodi di estrazione, indica in particolare che occorre effettuare l'estrazione utilizzando il solvente di estrazione adeguato e le condizioni di tempo/temperatura tali da permettere di simulare, ove possibile, un'esposizione forzata. Può inoltre rivelarsi opportuna la dissoluzione completa.

L'appendice C (informativa) della norma, relativa ai principi di estrazione del campione, indica in particolare, al punto C.1, che le condizioni di estrazione e l'applicazione dell'estratto ai sistemi di prova devono riflettere idealmente non solo le effettive condizioni d'uso del prodotto, ma anche la finalità e la prevedibilità delle prove e che le prove biologiche sono condotte per individuare i fenomeni pericolosi e stimare i rischi in condizioni d'uso forzate e/o effettive […]. L'estrazione forzata o l'estrazione esaustiva vengono adattate per individuare i fenomeni pericolosi.

— Norma EN ISO 10993-18 2009: valutazione biologica dei dispositivi medici - caratterizzazione chimica dei materiali

Il punto 5 della norma indica in particolare che per valutare i rischi derivanti dagli elementi costitutivi del prodotto è tuttavia necessario raccogliere le informazioni che consentono di dimostrare l'entità della disponibilità degli elementi costitutivi nelle effettive condizioni d'uso del prodotto finito.

(50) Nella fattispecie emerge che il fabbricante ha utilizzato un metodo di prova che non riflette le effettive condizioni d'uso del dispositivo. In particolare, il metodo usato per determinare il quantitativo di piombo rilasciato - che consiste nell'utilizzare solo 12 ml d'acqua come volume dell'estratto e nell'impiegare soltanto acqua acidificata senza bolo alimentare e senza ambiente adatto (dinamico) - non è rappresentativo delle effettive condizioni d'uso del dispositivo che prevedono, invece, ingestione con una maggiore quantità di liquido, presenza di bolo alimentare e percorso dell'intero tubo digerente. Emerge inoltre che il fabbricante non ha usato altri metodi di prova, in particolare prove sull'uomo (in vivo), per stabilire il tasso di piombo effettivamente presente nella circolazione sanguigna. Ne consegue che il fabbricante non determina se il quantitativo di piombo rilasciato sia ridotto e/o inferiore alla soglia di riferimento stabilita dagli orientamenti ICH Q3D.

(51) Alla luce di tali elementi era possibile considerare che le norme di cui all'articolo 5 della direttiva di cui è prevista l'applicazione non fossero state applicate correttamente e che non fosse quindi possibile escludere il rischio legato alla presenza di piombo nel dispositivo.

2.3. **Conclusione**

(52) In base alle informazioni derivanti dalla decisione comunicata dalle autorità francesi e alle consultazioni condotte con le parti interessate, e tenuto conto di tutte le considerazioni precedenti, si evince che le autorità francesi potevano ritenere che il dispositivo presentasse il rischio di compromettere la salute e/o la sicurezza delle persone e potevano pertanto adottare una misura provvisoria affinché il dispositivo non fosse immesso in commercio e fosse ritirato presso i distributori,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

Articolo 1

La misura adottata dalle autorità francesi il 16 agosto 2016, che riguarda i dispositivi medici Terrafor e Defiligne e sospende l'immissione in commercio di tali dispositivi, disponendone il ritiro dal mercato, è giustificata.

Articolo 2

Gli Stati membri sono destinatari della presente decisione.

Fatto a Bruxelles, il 25 ottobre 2018

Per la Commissione
Elżbieta BIEŃKOWSKA
Membro della Commissione